# 动态监测肺癌患者基因变化规律及其预后意义

薛崇祥，鲁星妤，刘哲宁，等. 动态监测肺癌患者基因变化规律及其预后意义［J］. 中国全科医学，2022. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0833

薛崇祥[1,2]，鲁星妤[1]，刘哲宁[1]，董慧静[1]，郑玉敏[1]，崔慧娟[2*]

**基金项目：**国家自然科学基金项目“基于 PLA2G4A 基因的 IL-6/STAT3 信号通路调控的“止痒平肤液”对靶向药相关皮疹疗效的分子机制研究”（81873396）；首都卫生发展科研专项“外用中药“止痒平肤液”治疗中重度靶向药相关皮疹的前瞻、随机、对照临床研究”（2018-2-4065）；中日友好医院课题项目“基因突变及基因融合在肺癌复发中的发生规律研究”（2018-HX-26）。

1. 100029 北京市，北京中医药大学研究生院

2. 100029 北京市，中日友好医院中西医结合肿瘤内科

*通讯作者：崔慧娟，教授，博士生导师，Email：chjzryhyy@sina.com.



**【摘要】** **目的** 比较非小细胞肺癌（NSCLC）疾病进展前后的基因突变特征差异，分析动态监测肺癌患者基因规律及其预后意义。**方法** 获取肺癌进展前后组织样本或外周血 ctDNA 进行基因检测，比较不同基因突变类型分组内的临床特征，随访患者治疗及生存预后数据，并对入组患者进行生存回归分析。**结果** 筛选入组并成功随访至临床终点的肺癌患者共 217 名，全部接受基因测序分析。进展前后组织样本总基因突变分布显示，野生型由 70 例（32.3%）变化为 95 例（43.78%），突变型由 147 例（67.7%）到 122 例（56.22%），19DEL 突变由 64 例（29.49%）到 67 例（19.82%），21 L858R 突变由 74 例（34.10%）到 64 例（23.96%），T790M 突变由 2 例（0.92%）到 45 例（20.74%），TP53 等少见突变或合并少见突变由 20 例（9.2%）到 84 例（38.71%），以上基因变化均有统计学差异（$P < 0.05$）。进展前后基因状态发生由野生型到突变型、或由突变型到野生型变化的基因清除型 NSCLC 患者占比 30.9%（67/217），非基因清除型占比 69.1%（150/217）。监测基因清除对无进展生存期（PFS）的预测效果差，总 217 例 NSCLC 患者组及其中 134 例晚期 NSCLC 患者组的 PFS 均无统计学差异；而对于总生存期（OS）数据，两组中基因清除型的 NSCLC 患者 OS 明显更长。**结论** NSCLC 患者疾病进展前后基因突变状态是动态变化的，肺癌进展后患者野生型较突变型显著上升，且经典突变比例下降；伴随突变比例上升。19DEL 突变患者进展后出现 T790M 比例更高。监测基因清除对 PFS 的预测能力不足，但基因清除型可能预示更长的 OS 获益。动态监测基因状态的变化有助于及时指导治疗，以达到最佳临床获益。

**【关键词】**表皮生长因子受体抑制剂；基因检测；肿瘤进展；肿瘤复发；突变规律；生存获益

## Clinical study on the prognosis and treatment of lung cancer under the guidance of gene dynamic monitoring

XUE Chong-xiang[1,2], LU Xing-yu[1], LIU Zhe-ning[1], DONG Hui-jing[1], ZHENG Yu-min[1], CUI Hui-juan[2*]

1. *Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China*

2. *Department of Integrative Oncology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China.*

**Corresponding authors: CUI Hui-juan, Professor, Doctoral supervisor; E-mail: chjzryhyy@sina.com*

**【Abstract】** **Objective** To compare the characteristic differences of gene mutations before and after lung cancer recurrence, and analyze the prognostic effect of lung cancer gene dynamic monitoring for NSCLC patients. **Methods** Tissue samples or peripheral blood ctDNA before and after progression were obtained for full-coding area detection of lung cancer genes. Clinical characteristics of different gene mutation types were compared. Survival data were followed up to conduct survival regression analysis for enrolled patients. **Results** A total of 217 lung cancer patients were screened and enrolled for clinical tumor gene sequencing analysis. All participators were followed until clinical endpoints. Patients with wild type changed from 70 (32.3%) to 95 (43.78%), gene mutated type from 147 (67.7%) to 122 (56.22%), the 19DEL mutation from 64 (29.49%) to 67 ( 19.82%), 21 L858R mutations from 74 (34.10%) to 64 (23.96%), T790M mutations from 2 (0.92%) to 45 (20.74%), and rare mutations or combined rare mutations such as TP53 from 20 (9.2%) to 20 84 (38.71%). All genetic changes were calculated with a statistical difference ($P < 0.05$). The proportion of NSCLC patients with gene clearance type

was 30.9%(67/217), and that of non-gene clearance type was 69.1%(150/217). The predictive value of monitoring gene clearance for PFS was poor, and there was no significant difference. While for OS data, whether in NSCLC patients or 134 patients with advanced NSCLC, the OS of NSCLC patients with gene clearance type was significantly longer. NGS results showed that there might be potential drug resistance mutations, such as L792H, G61S and so on. **Conclusion** The mutation status of the gene before and after disease progression for patients with NSCLC was changed dynamically. The proportion of wild type increased significantly compared with mutant type. The proportion of the classical mutation decreased, but the proportion of concomitant mutations increased. Patients with 19DEL mutations developed a higher rate of T790M after disease progression. Monitoring gene clearance could not help to predict a longer PFS, but the gene clearance type predicted better OS benefits. Dynamic monitoring of changes in gene status could help guide treatment promptly for optimal clinical benefits.

【**Keywords**】epidermal growth factor receptor inhibitor, gene detection, tumor progression, recurrence, survival follow-up

## 前言

随着基因检测技术的普及和靶向药物的发展，靶向治疗在非小细胞肺癌（None-small cell lung cancer, NSCLC）综合治疗中也取得显著的进展，极大改善了肿瘤患者的生存时间，提高了患者的生活质量[1-2]。但由于当前肿瘤的诊断水平仍相对有限，其中 75%的患者就诊时为局部晚期或已发生转移，远期生存率差，总体预后不佳[3]。

肺癌患者的基因状态并非一成不变，肿瘤进展前后基因变化可能为肺癌患者的诊治提供参考。肿瘤进化过程中，不同细胞获得不同的基因变异信息并发展成不同的克隆群体[4]。在肺癌靶向治疗中，某些细胞群体由于本身具有的特定基因突变或发生新的基因突变而药物抵抗或逃逸，成为疾病进展的重要机制，从而诱发复发转移[5-6]。NSCLC 肿瘤进展相关差异基因的发现，以及根据精确基因检测指导下的靶向药物应用，对于病人的治疗方案确定、预后预测、提高生存质量和生存期等都具有重要意义[7-8]。本研究通过应用基因测序技术对 NSCLC 患者肿瘤进展前后癌症组织样本或外周血 ctDNA 进行肿瘤相关基因突变及基因融合状态分析，探索肺癌疾病进展前后基因突变规律，并初步揭示这些基因突变发生规律对患者生存获益的预测作用。

## 1　病例资料和方法

### 1.1　病例来源

本研究收集 2018 年 12 月至 2021 年 12 月于中日友好医院中西医结合肿瘤内科及肺癌中心门诊或住院进行基因检测的 NSCLC 患者。我院伦理委员会同意开展研究（伦理号：2018-99-K71），且患者均签署知情告知书。

### 1.2　诊断标准

诊断标准参照《肺癌规范化诊治指南（2011 年版）》[9]原发性肺癌诊断标准；肿瘤分期依据国际肺癌研究协会（IASLC）第 8 版分期标准[10]；病理分型参照 2015 版世界卫生组织肺癌组织学分类标准[11]。疗效评价参照实体肿瘤疗效评价标准（RECIST）1.1 版[12]。所有患者均为经治疗后诊断为疾病进展（progressive disease, PD）。

### 1.3　纳排标准

纳入标准包括：①经病理学确诊原发性 NSCLC 患者；②具备完整的病史资料、两次及以上组织或 ctDNA 分子病理检测结果；③临床病理或影像学评价疾病复发，或经治疗后病情进展；④患者年龄 18-80 岁；⑤根据美国东部肿瘤协作组（ECOG）患者功能状态评分（PS）为 0-4 分；⑥患者充分知情并签署知情同意书。以上各项均符合者，纳入本研究。

排除标准包括：①患者 2 周内接受过输血治疗；②患者拒绝参加临床试验。符合任意一项，即排除。

### 1.4　病理及分子检测

根据我院实际工作情况，对于患者原发手术样本进行常规病理复检并记录相关信息。分子检测的 DNA 提取包括从新鲜活检组织样本中提取基因组 DNA 和从外周血中抽提纯化 ctDNA。组织标本采集包括病人原发或转移肿瘤组织经福尔马林固定石蜡包埋（FFPE）样本。血液标本采集使用专业 Streck BCT 管，按照常规采血方式收集血液，避免血液直接冲击管壁，收集足量的外周血液样本 10mL，置于 15-30°C环境保存。若患者在治疗周期（放疗、化

疗等）内，需在患者治疗前或单次治疗 2 周后采血。

对于常规肺癌患者检测样本及复检可疑样本可根据实际需要进行特定基因变异的驱动基因分子检测（至少包括 EGFR, ALK, ROS1, RET, KRAS, PIK3CA, ERBB2, MET 和 BRAF 等 9 基因测序）：EGFR 基因突变采用人 EGFR 基因突变检测试剂盒（荧光 PCR 法）（厦门艾德生物医药科技股份有限公司，中国），严格按照试剂盒说明书进行操作，检测 EGFR 基因第 18-21 外显子中的 21 种体细胞突变。ALK 基因融合采用 VENTANA ALK IHC 法或 Vysis ALK Apart FISH（雅培）检测；ROS1 基因融合采用逆转录 PCR 方法（reverse transcription PCR，RT-PCR）等。NGS 检测使用基于探针捕获法的高通量重测序技术进行相关基因变异检测，均由上海鹍远基因公司提供实验室技术支持。

### 1.5 临床数据收集

#### 1.5.1 患者初始状态数据收集

收集每例入组患者的临床数据，包括姓名、年龄、性别、住院号、吸烟史、相关疾病家族史、既往肿瘤史及治疗过程、肿瘤 TNM 分期、至少两次的基因检测结果等。所有数据登记在病例报告表（Case Report Forms, CRF）中。

#### 1.5.2 数据录入与管理

数据录入与管理由数据管理员负责。数据管理员编制数据库，利用 Microsoft Excel 2019 软件进行数据录入与管理。由两位数据管理员独立进行双份录入并校对，在建立的数据库确定后，由主要研究者、统计分析人员和数据管理人员对数据库进行锁定，最后确定分析数据库。

#### 1.5.3 患者随访

对纳入患者进行随访，随访内容包括患者治疗信息、生存信息及不良事件的观察。末次随访时间为 2022 年 7 月 20 日。

### 1.6 统计分析

#### 1.6.1 分组标签及定义

基因清除型定义[13]为基因动态监测时，由基因突变阳性结果转变为野生型无突变阴性结果，或由野生型无突变阴性结果转变为基因突变阳性结果。根据肿瘤 TNM 分期，将患者分为早期（I-II 期）组和中晚期（III-IV 期）组。

#### 1.6.2 统计学方法

研究中使用 SPSS 25.0 (IBM, USA) 和 GraphPad Prism 8 软件进行统计分析和可视化。计数资料率的比较采用卡方检验（$\chi2$ 检验）或连续校正检验，$\chi2$ 检验来评估基因突变状态与各临床病理参数之间的关系。对于连续性变量或非连续性变量，采用 T 检验或 Pearson's 检验分析。对于配对数据，采用相关分析。另本研究计量资料不符合正态分布，采用中位数（四分位数间距）进行统计描述，组间差异采用非参数检验。采 Kaplan-Meier 检验进行生存曲线比较，对于 $p<0.05$ 时有统计学意义。



## 2 研究结果

### 2.1 纳入人群临床基线特征

共筛选入组 NSCLC 患者 304 人，最终成功随访至临床终点 217 人。其中，男性 95 例，女性 122 例，年龄在 65.1 ± 11.6 岁；临床分早期（I-II 期）48 例，中晚期（III-IV 期）169 例。

表 1 进展前后接受两次基因检测的 217 例 NSCLC 患者基线临床信息表

Table 1 Baseline characteristics of 217 NSCLC patients receiving two genetic tests before and after progression

| 临床特征 | 例数 | 百分比 | 临床特征 | 例数 | 百分比 |
|---|---|---|---|---|---|
| 年龄（$\bar{x}$± S） | 65.1 ± 11.6 | | 吸烟史 | | |
| 性别 | | | 无 | 164 | 75.6% |
| 男 | 95 | 43.8% | 轻度 | 8 | 3.7% |
| 女 | 122 | 56.2% | 中度 | 13 | 6.0% |
| 肿瘤部位 | | | 重度 | 32 | 14.7% |
| 双肺 | 6 | 2.84% | 饮酒史 | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 左肺 | 115 | 39.20% | 有 | 31 | 14.3% |
| 右肺 | 96 | 57.95% | 无 | 186 | 85.7% |
| **肿瘤分期** | | | **家族史** | | |
| I 期 | 31 | 14.3% | 有 | 37 | 17.1% |
| II 期 | 17 | 7.8% | 无 | 180 | 82.9% |
| III 期 | 24 | 11.1% | **肿瘤史** | | |
| IV 期 | 145 | 66.8 | 有 | 23 | 10.6% |
| **是否手术** | | | 无 | 194 | 89.4% |
| 是 | 123 | 56.7% | **肺病史** | | |
| 否 | 94 | 43.3% | 有 | 24 | 11.1% |
| **胸膜转移** | | | 无 | 193 | 88.9% |
| 是 | 86 | 39.6% | | | |
| 否 | 131 | 60.4% | | | |



217 例 NSCLC 患者首次检测的基线基因突变情况如图 1 所示，EGFR 突变人群占比 67.7%（147/217），ALK 突变占比 0.5%（1/217），无突变占比 29.0%（63/217）。经典突变（21 L858R 和 19DEL）占比 61.8%（134/217），其中 21 L858R 突变占比 32.3%（70/217），19DEL 突变占比 29.5%（64/217）；非经典突变占比 9.2%（20/217），包括原发性 T790M（0.9%，2/217）、G719X（1.4%，3/217）、20ins（0.9%，2/217）、KRAS 2（0.9%，2/217）、TP53（0.9%，2/217）等。

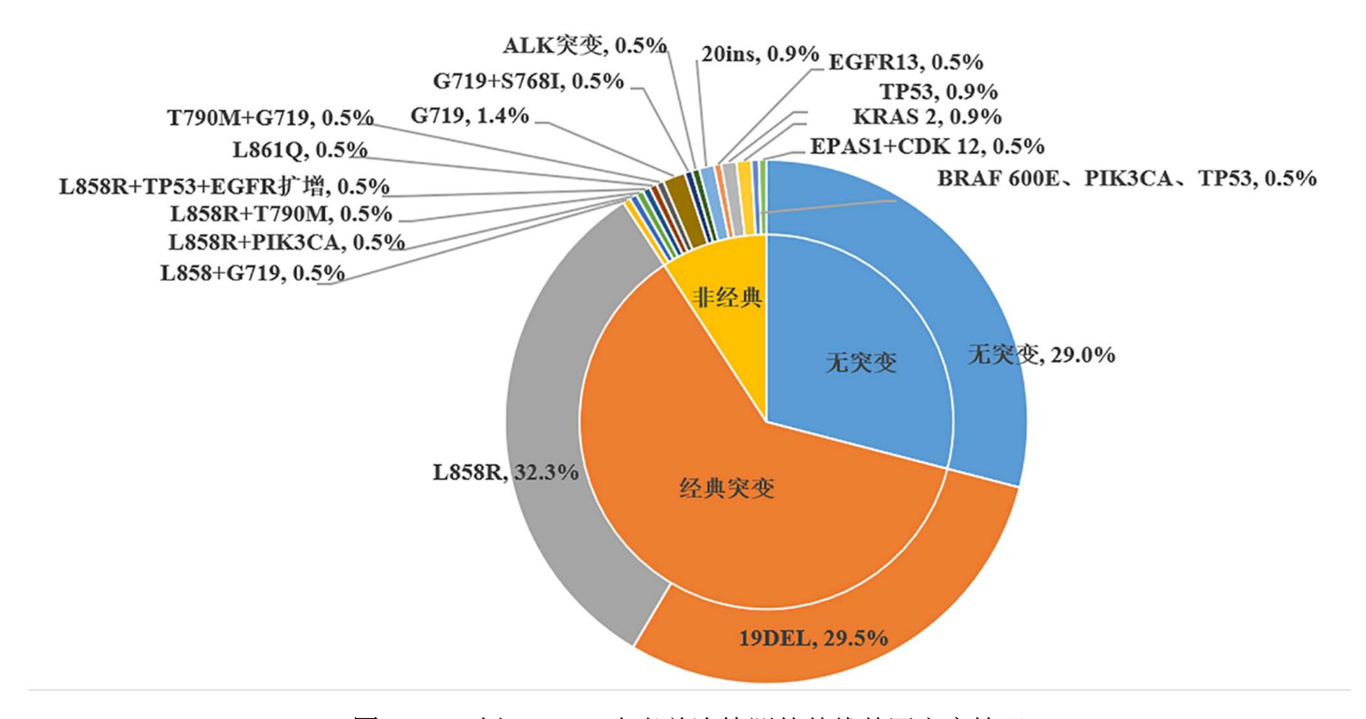



图 1　217 例 NSCLC 患者首次检测的基线基因突变情况

**Figure 1**　Baseline gene results of 217 patients with NSCLC

### 2.2　217 例 NSCLC 患者多次基因情况分析

共纳入基因检测结果 485 人次，如图 2A 所示，基因检测次数 2 次患者 82.0%（178/217），3 次患者 12.4%（27/217），4 次及以上患者 5.5%（12/217）。基因检测方法分析如 2B 所示，NGS 法在第 1、2、3、4 次及以上四组所占比例分别为 6.9%（15/217）、19.8%（43/217）、30.8%（12/39）、75.0%（9/12），非 NGS 法在四组所占比例分别为 93.1%（202/217）、80.2%（174/217）、69.2%（27/39）、25.0%（3/12）。基因检测样本来源对比 2C 所示，第 1 次基因检测样本包括外周血 15.2%（33/217）、原发组织 78.3%（170/217）、胸水 5.5%（12/217）、转移灶 0.9%

（2/217）；第 2 次基因检测样本包括外周血 60.4%（131/217）、原发组织 35.0%（76/217）、胸水 3.2%（7/217）、转移灶 1.4%（3/217）；第 3 次基因检测样本包括外周血 76.9%（30/39）、原发组织 20.5%（8/39）、胸水 2.6%（1/39）；第 4 次基因检测样本包括外周血 75.0%（9/12）、原发组织 16.7%（2/12）、胸水 8.3%（1/12）。

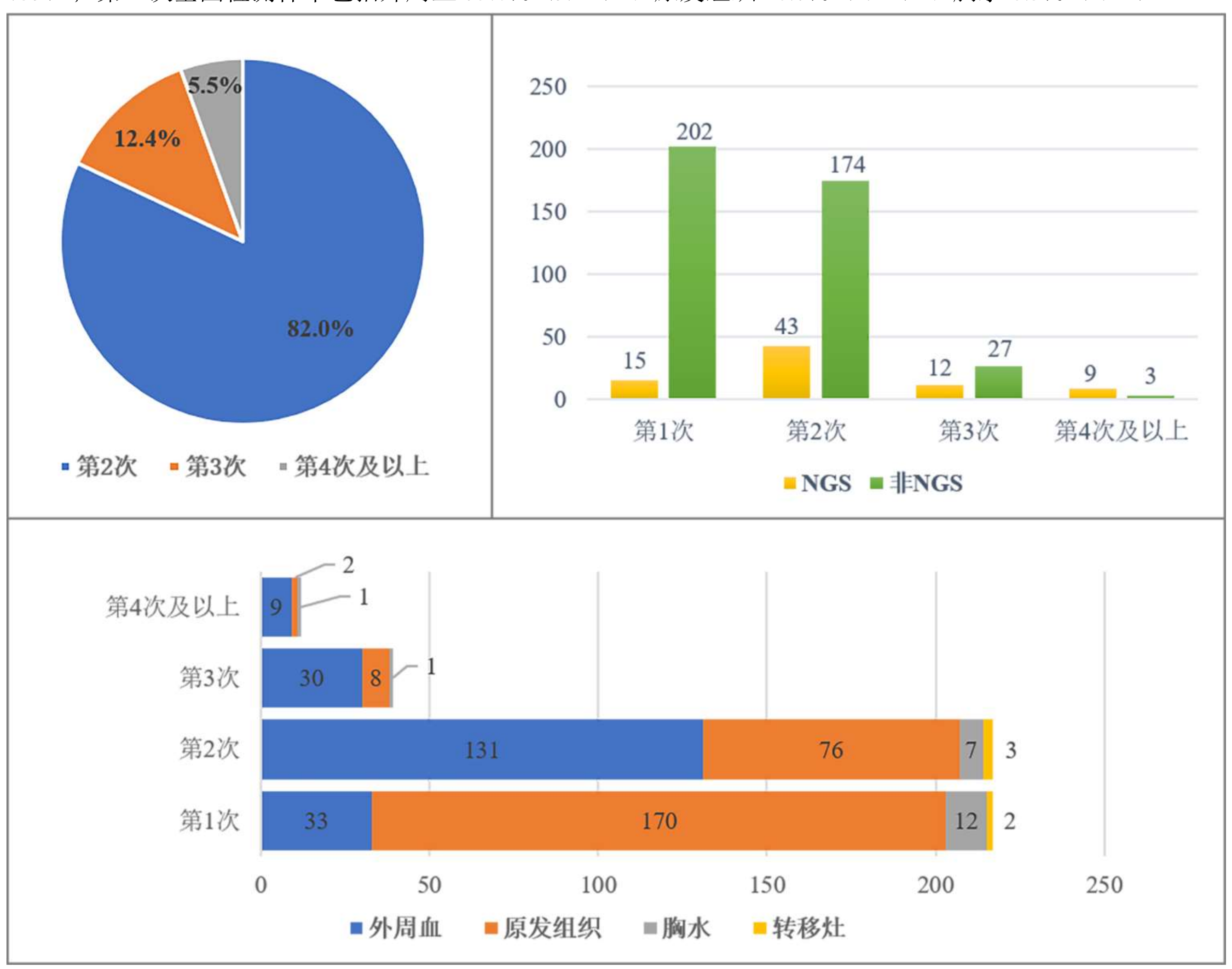



图 2　217 例 NSCLC 患者基因检测情况（A. 基因检测次数对比；B. 多次基因检测 NGS 法与非 NGS 法次数比较；C.基因检测样本来源对）

**Figure 2**　Genetic testing results of 217 patients with NSCLC (A. comparison of genetic testing; B. comparison of NGS methods and non-NGS methods; comparison of sample sources)



**2.3　进展前后 NSCLC 患者的基因突变结果对比分析**

如表 2 所示，进展前 EGFR 总突变率为 67.7%（147/217），EGFR 基因阴性占比 32.3%（70/217）；进展后 EGFR 总突变率为 56.2%（122/217），EGFR 基因阴性占比 43.8%（95/217）。

表 2　217 例 NSCLC 患者治疗前后样本 EGFR 基因突变对比

Table 2　Comparison of EGFR gene mutations before and after treatment of 217 patients with NSCLC

| | | 进展后 EGFR 基因改变情况 | | 总计 |
|---|---|---|---|---|
| | | 阴性 | 阳性 | |
| 进展前 EGFR 基因改变情况 | 阴性 | 60 (27.6%) | 10 (4.6%) | 70 (32.3%) |
| | 阳性 | 35 (16.1%) | 112 (51.6%) | 147 (67.7%) |
| 总计 | | 95 (43.8%) | 122 (56.2%) | 217 (100.0%) |

217 例 NSCLC 患者进展前后总基因突变分布显示，进展前野生型 70 例（32.3%），突变型 147 例（67.7%），19DEL 突变 64 例（29.49%），21 L858R 突变 74 例（34.10%），T790M 突变 2 例（0.92%），有 20 例（9.2%）患者为少见突变或合并少见突变；进展后野生型 95 例（43.78%），突变型 122 例（56.22%），19 外显子缺失患者 67 例（19.82%），21 外显子 L858R 突变 64 例（23.96%），20 T790M 突变 45 例（20.74%），少见突变或合并少见突变 20 例 84 例（38.71%）。（具体见表 3）

表 3　217 例 NSCLC 患者治疗前后 EGFR 基因突变分布

Table 3　Distribution of EGFR gene mutations from 217 NSCLC patients before and after treatment

| 突变状态 | 进展前 | | 进展后 | | χ2 | *P* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数（n=217） | 构成比 | 例数（n=217） | 构成比 | | |
| 野生型 | 70 | 32.3% | 95 | 43.8% | 6.11 | 0.013 |
| 突变型 | 147 | 67.7% | 122 | 56.2% | 6.11 | 0.013 |
| **19 DEL** | 64 | 29.5% | 43 | 19.8% | 5.47 | 0.019 |
| **21 L858R** | 74 | 34.1% | 52 | 24.0% | 5.41 | 0.02 |
| **20 T790M** | 2 | 0.9% | 45 | 20.7% | 42.1 | < 0.001 |
| 少见突变 | 20 | 9.2% | 84 | 38.7% | 51.8 | < 0.001 |

**2.4　217 例 NSCLC 患者多次基因突变结果**

217 例 NSCLC 患者的多次基因突变结果如图 3 A-D 所示。

首次基因检测为野生型患者中（图 3 A），进展后再次检测结果为野生型占比 74.6%（47/63），发展为 21 L858R 突变占比 4.8%（3/63），发展为 19DEL 突变占比 6.3%（4/63），且 19DEL 突变之后可合并 T790M 突变（4.8%，3/63）。进展后少见突变占比情况：TP53 占比 3.2%（2/63），ERBB2 占比 3.2%（2/63）。

首次基因检测为 19DEL 突变患者中（图 3 B），进展后转化为野生型患者占比 48.4%（31/64），转化为 21 L858R 突变患者占比 3.1%（2/64），仍存在 19DEL 突变患者占比 46.9%（30/64）。进展后 T790M 突变占比 39.1%（25/64），18.8%（12/64）为 T790M 突变合并 19DEL 突变，17.2%（11/64）为单纯 T790M 突变。进展后少见突变占比情况：TP53 占比 9.4%（6/64），MET 扩增占比 3.1%（2/64），PIK3CA 占比 3.1%（2/64）。

首次基因检测为 21 L858R 突变患者中（图 3 C），进展后再次基因检测的结果显示转化为野生型患者占比 32.9%（23/70）；行第三次及以上检测的患者中，转化为野生型占比 90.0%（63/70）。进展后转化为 19DEL 突变患者占比 1.4%（1/70），仍存在 21 L858R 突变患者占比 58.6%（41/70）。进展后 T790M 突变占比 18.6%（13/70），14.3%（10/70）为 21 L858R 突变合并 T790M 突变，4.3%（3/70）为单纯 T790M 突变。进展后少见突变占比情况：TP53 占比 8.6%（6/70），MET 扩增占比 2.9%（2/70），EGFR 扩增占比 2.9%（2/70），PIK3CA 占比 2.9%（2/70）。

首次基因检测为非经典少见突变患者中（图 3 D），原发 T790M 突变占比 5.0%（1/20），继发 T790M 突变 15.0%（3/20）。进展前后多次检测中包含 21 L858R 突变患者占比 20.0%（4/20）。EGFR 基因 18 G719X 突变占比 30.0%（6/20），20 S768I 突变占比 10.0%（2/20），20ins 突变占比 10.0%（2/20）。其他少见突变占比情况：TP53 占比 40.0%（8/20），KRAS 占比 15.0%（3/20），EGFR 扩增占比 10.0%（2/20），PIK3CA 占比 15.0%（3/20）。



**2.5　不同分组的 NSCLC 患者的临床特征分析结果**

217 例 NSCLC 患者中，基因清除型占比 30.9%（67/217）；非基因清除型占比 69.1%（150/217）。如表 4 所示，基因清除型与非基因清除型 NSCLC 患者之间在临床特征分析无统计学差异。

**2.　217 例基因检测 NSCLC 患者的基因突变结果对生存期的影响**

2.6.1　基因清除型与非基因清除型 NSCLC 患者无进展生存期比较

217 例 NSCLC 患者按基因清除型与非基因清除型分组进行无进展生存期（Progression free survival, PFS）比较，中位 PFS 分别为 9.8 个月和 11.8 个月（HR = 0.89, 95%CI 0.66-1.20, *P* = 0.310, 图 4 A）。134 例晚期 NSCLC 患者按基因清除型与非基因清除型分组进行 PFS 比较，中位 PFS 分别为 8.1 个月和 9.8 个月（HR = 0.83, 95%CI 0.58-1.19, *P* = 0.359, 图 4 B）。

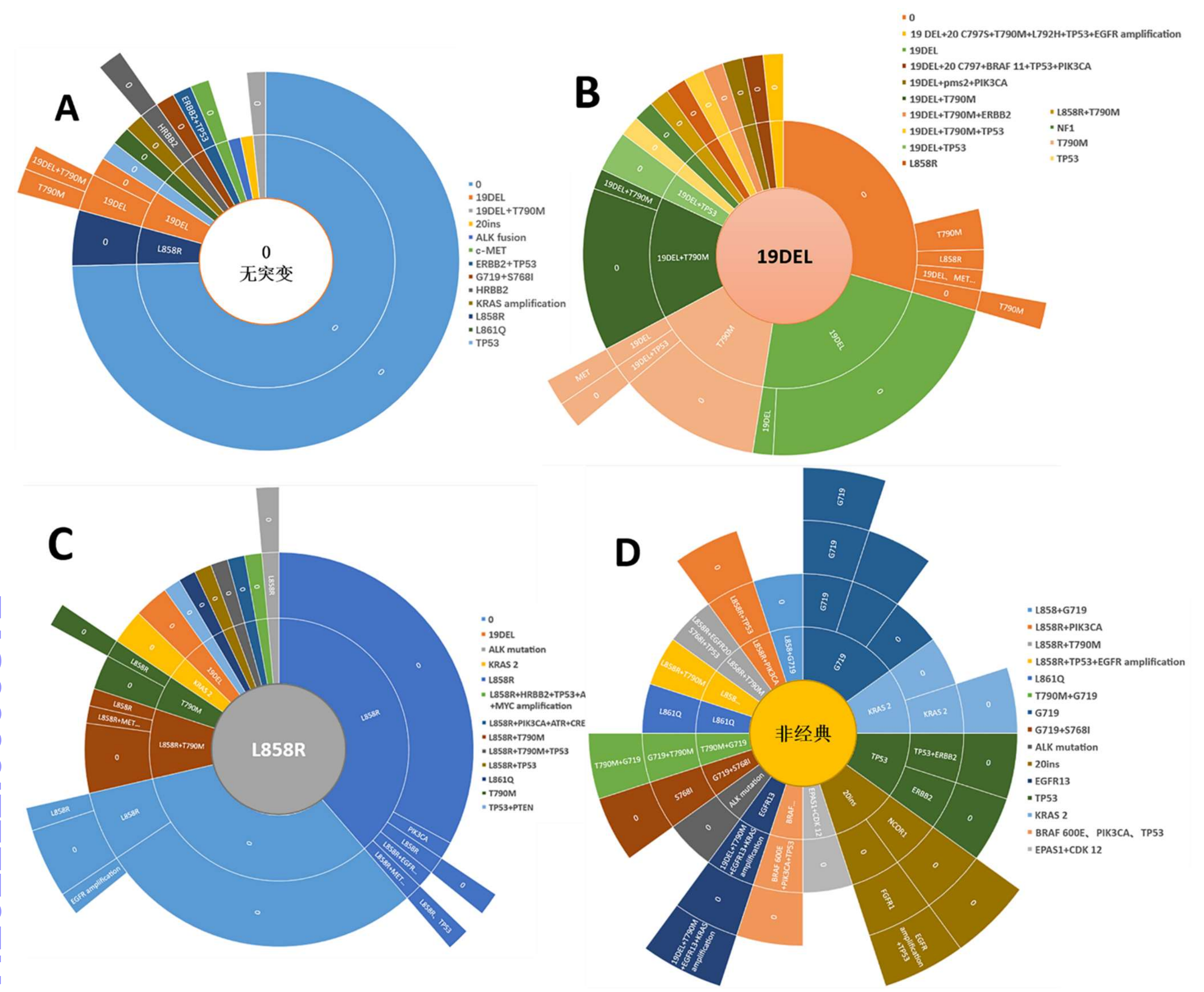



图 3 217 例 NSCLC 患者基因动态监测结果（A. 首次检测无突变人群；B. 首次检测 19DEL 突变人群；C. 首次检测 21 L858R 突变人群；D. 首次检测为非经典突变人群；旭日图从圆心向外，每环代表一次基因检测，最多为 4 次基因检测结果）

**Figure 3** Gene dynamic monitoring results of 217 patients with NSCLC (A. the first detection results were wild type; B. the first detection results were 19DEL mutations; C. the first detection results were 21 L858R mutations; D. the first detection results were nonclassical mutations. The sunburst chart was outward from the centre of the circle. Each ring represents a genetic test, up to a maximum of 4 genetic test results)

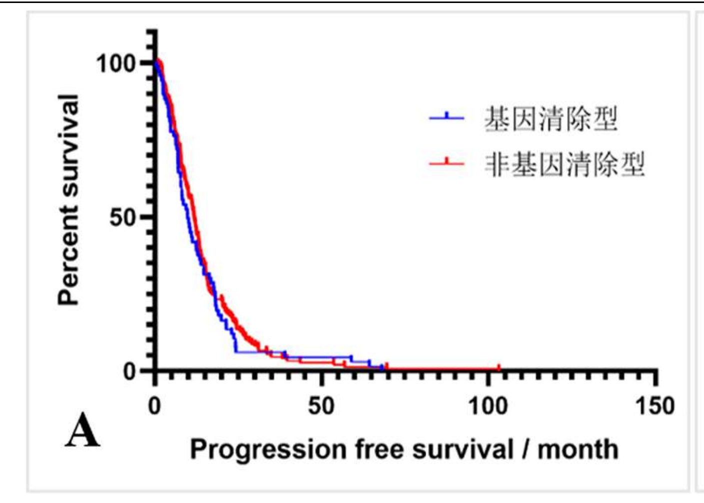
表 4 217 例 NSCLC 患者按基因清除型与非基因清除型分组的临床特征分析结果[n (%)]

Table 4 Clinical characteristic analysis results of 217 patients with NSCLC grouped by gene clearance and non-gene clearance [n (%)]

| 临床特征 | 例数 | 基因清除型（n=67） | 非基因清除型（n=150） | χ2 | *P* |
|---|---|---|---|---|---|
| 性别 | | | | | |
| 男 | 95 | 24 (11.1%) | 71 (32.7%) | 2.49 | 0.114 |
| 女 | 122 | 43 (19.8%) | 79 (36.4%) | | |
| 年龄 | | | | 1.09 | 0.297 |
| <60 岁 | 69 | 18 (8.3%) | 51 (23.5%) | | |
| ≥60 岁 | 148 | 49 (22.6%) | 99 (45.6%) | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 肿瘤部位 | | | | 0.20 | 0.905 |
| 双肺 | 6 | 2 (0.9%) | 4 (1.8%) | | |
| 左肺 | 115 | 34 (15.7%) | 81 (37.3%) | | |
| 右肺 | 96 | 31 (14.3%) | 65 (30%) | | |
| 肿瘤分期 | | | | 1.00 | 0.318 |
| 早期（I-II 期） | 48 | 12 (5.5%) | 36 (16.6%) | | |
| 中晚期（III-IV 期） | 169 | 55 (25.3%) | 114 (52.5%) | | |
| 是否手术 | | | | 0.34 | 0.588 |
| 是 | 123 | 36 (16.6%) | 87 (40.1%) | | |
| 否 | 94 | 31 (14.3%) | 63 (29%) | | |
| 胸膜转移 | | | | 3.75 | 0.053 |
| 是 | 86 | 33 (15.2%) | 53 (24.4%) | | |
| 否 | 131 | 34 (15.7%) | 97 (44.7%) | | |
| 吸烟史 | | | | 0.65 | 0.419 |
| 有 | 172 | 53 (24.4%) | 111 (51.2%) | | |
| 无 | 45 | 14 (6.5%) | 39 (18%) | | |
| 饮酒史 | | | | 0.44 | 0.509 |
| 有 | 31 | 8 (3.7%) | 23 (10.6%) | | |
| 无 | 186 | 59 (27.2%) | 127 (58.5%) | | |
| 家族史 | | | | 0.90 | 0.344 |
| 有 | 37 | 9 (4.1%) | 28 (12.9%) | | |
| 无 | 180 | 58 (26.7%) | 122 (56.2%) | | |
| 肿瘤史 | | | | 0.00 | 0.961 |
| 有 | 23 | 7 (3.2%) | 16 (7.4%) | | |
| 无 | 194 | 60 (27.6%) | 134 (61.8%) | | |
| 肺病史 | | | | 4.62 | **0.032** |
| 有 | 24 | 12 (5.5%) | 12 (5.5%) | | |
| 无 | 193 | 55 (25.3%) | 138 (63.6%) | | |
| 化学治疗 | | | | 0.218 | 0.636 |
| 有 | 76 | 25 (11.5%) | 51 (23.5%) | | |
| 无 | 141 | 42 (19.4%) | 99 (45.6%) | | |
| 放射治疗 | | | | 0.04 | 0.848 |
| 有 | 26 | 7 (3.2%) | 17 (7.8%) | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 无 | 191 | 60 (27.6%) | 133 (61.3%) | | |
| 免疫治疗 | | | | 0.17 | 0.679 |
| 有 | 8 | 3 (1.4%) | 5 (2.3%) | | |
| 无 | 209 | 64 (29.5%) | 145 (66.8%) | | |
| 靶向治疗 | | | | 11.51 | **0.001** |
| 有 | 139 | 54 (24.9%) | 85 (39.2%) | | |
| 无 | 78 | 13 (6%) | 65 (30%) | | |
| 中医治疗 | | | | 0.03 | 0.860 |
| 有 | 92 | 29 (13.4%) | 63 (29%) | | |
| 无 | 125 | 38 (17.5%) | 87 (40.1%) | | |



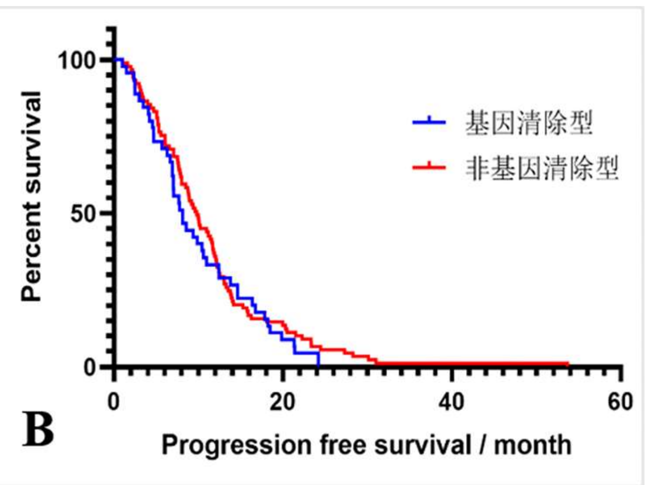
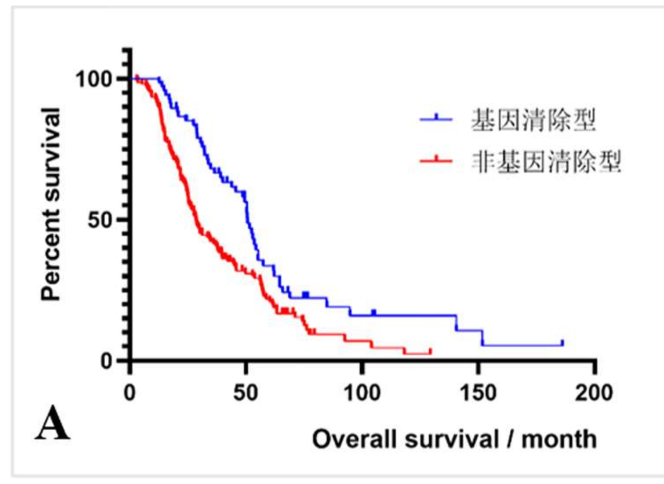




图 4　217 例 NSCLC 患者（A）和其中 134 例晚期 NSCLC 患者（B）按基因清除型与非基因清除型分组的无进展生存期对比

**Figure 4**　Comparison of progression-free survival between gene clearance and non-gene clearance. (217 patients with NSCLC (A) and 134 patients with advanced NSCLC (B)).

2.6.2　基因清除型与非基因清除型 NSCLC 患者总生存期比较

217 例 NSCLC 患者按基因清除型与非基因清除型分组进行总生存期比较，中位 OS 分别为 50.5 个月和 28.5 个月（HR = 0.56, 95%CI 0.41-0.78, $P$ < 0.0001, 图 1.5 A）。134 例晚期 NSCLC 患者按按基因清除型与非基因清除型分组进行总生存期比较，中位 OS 分别为 45.5 个月和 24.9 个月（HR = 0.55, 95%CI 0.37-0.81, $P$ = 0.0002, 图 1.5 B）。



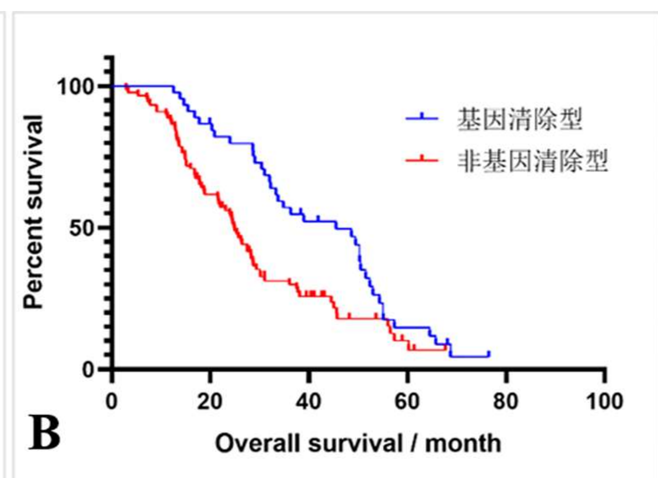




图 5　217 例 NSCLC 患者（A）和其中 134 例晚期 NSCLC 患者（B）按基因清除型与非基因清除型分组的总生存期对比

**Figure 5** Comparison of overall survival between gene clearance and non-gene clearance. (217 patients with NSCLC (A) and 134 patients with advanced NSCLC (B)).

## 3 讨论

精准的基因诊断是肺癌患者个体化治疗的前提，肺癌疾病进展相关基因突变的系统研究对于肺癌基础病理、预后预测及诊疗水平的提高等都具有重要意义[14]。本研究纳入 217 例在治疗前后进行基因检测的 NSCLC 患者并均成功随访至临床终点，观察并探讨治疗前后 EGFR 及伴随基因突变动态变化的特征。

对比前后基因检测结果，疾病进展后野生型较突变型显著上升，且 19DEL、21 L858R 等经典突变比例下降明显；T790M 与 TP53 等伴随突变比例均有所上升。T790M 作为耐药突变，19DEL 较野生型、21 L858R 突变患者进展后出现 T790M 比例更高。对治疗前后是否发生基因清除患者的临床特征进行比较分析，肺病史、接受靶向治疗患者的基因清除率更高。既往研究表明化疗后突变基因下降[13]，可能由于治疗后循环肿瘤细胞释放入血比例下降，导致血液 ctDNA 监测结果为阴性，同时突变基因下降也间接证明治疗有效。

本研究对 217 例 NSCLC 患者的 PFS 和 OS 进行随访。监测基因清除对 PFS 的预测效果差，总 217 例患者组及 134 例晚期患者组的 PFS 均无统计学差异；而对于 OS，两组基因清除型 NSCLC 患者的 OS 明显更长。说明治疗前后 EGFR 基因突变的动态变化，预示更好的治疗效果和生存获益。

本研究初步揭示基因动态监测在肺癌疾病进展过程中的生存预测作用，发现与 NSCLC 生存获益密切相关的基因变化特点。联合组织样本、ctDNA 样本及优化的 NGS 检测进行真实世界的肿瘤进展突变分析是本研究的创新之处，能确保取得优质的研究成果。随着 NGS 技术的发展和普及，NGS 平台肺癌基因检测的患者比例相对有所提升。本研究数据表明肿瘤进展前后 NGS 检测结果对比，除了 T790M、TP53 等已知常见耐药突变，存在 L792H 等可能的潜在耐药突变，但这部分耐药基因的鉴定及治疗对策尚需进一步研究。另外，本研究仍存在一定的局限性，如基因检测结果并非统一来自组织或外周血样本，基因检测方法也存在一定差异性，所以未能评价特定基因突变在肺癌疾病进展诊断治疗及预后分析中的潜在临床意义。

## 4 总结

综上所述，NSCLC 患者治疗前后基因突变状态是动态变化的。肺癌进展后患者野生型较突变型显著上升，且 19DEL、21 L858R 等经典突变比例明显下降；T790M 与 TP53 等伴随突变比例均有所上升。19DEL 较野生型、21 L858R 突变患者进展后出现 T790M 突变的比例更高。监测基因清除对 PFS 的预测能力不足，但基因清除型可能预示更长的 OS 获益。在治疗过程中动态监测基因状态的变化，根据基因状态的改变及时调整患者的治疗方案，降低治疗的盲目性，以达到最佳临床获益。

## 5 作者贡献

提出概念及项目管理：薛崇祥；收集临床数据及统计分析：薛崇祥、鲁星妤、刘哲宁；图表制作：鲁星妤、薛崇祥；数据核对：董慧静、郑玉敏；原稿写作、审查和编辑写作：薛崇祥、崔慧娟。

## 6 利益冲突情况

所有作者均声明不存在利益冲突。

## 7 参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2021, 71(1): 2-11.

[2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2018, 68(6): 394-424.

[3] ZHANG S, SUN K, ZHENG R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015[J]. Journal of the National Cancer Center, 2021, 1(1): 2-11.

[4] 吴兆明, 刘平, 余玲玲, 等. 结直肠癌患者循环肿瘤 DNA 定量 KRAS 基因突变的检测[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(02): 180-184.

WU Z M, LIU P, YU L L, et al. Quantitative detection of the KRAS gene mutation in circulating tumor DNA for patients with colorectal cancer[J]. Basic ＆ Clinical Medicine, 2018, 38(02): 180-184.

[5] WILLIAMS D S, MOURADOVD, BROWNE C, et al. Overexpression of TP53 protein is associated with the lack of

adjuvant chemotherapy benefit in patients with stage III colorectal cancer[J]. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 2020, 33(3): 483-495.
[6] 付光明, 刘平, 吴芳, 等. 一代 EGFR-TKIs 治疗后进展的晚期 NSCLC 外周血 T790M 突变特征[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(02): 169-173.
FU G M, LIU P, WU F, et al. Distribution characteristics of plasma EGFR T790M mutation in patients with advanced NSCLC treated with three first-generation EGFR-TKIs[J]. Chin J Lung Dis (Electronic Edition), 2021, 14(02): 169-173.
[7] 金鹏, 冯虎, 刘倩倩, 等. 早期非小细胞肺癌高复发风险相关基因的生物信息学分析[J]. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(01): 35-40.
JIN P, FENG H, LIU Q Q, et al. Bioinformatics analysis of genes related to high risk of recurrence of early stage non-small cell lung cancer[J]. Chin J Biologicals, 2018, 31(01): 35-40.
[8] 刘平, 吴羽华, 周立娟, 等. 不同基因分型晚期非小细胞肺癌患者的预后分析[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(11): 741-750.
LIU P, WU Y H, ZHOU L J, et al. Prognostic Analysis of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer in Different Genotypes[J]. Chin J Lung Cancer, 2017, 20(11): 741-750.
[9] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(06): 591-621.
Oncology Society of Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publishing House. Oncology Society of Chinese Medical Association Guidelines for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (2021 edition) [J]. Chin J Oncol, 2021, 43(06): 591-621.
[10] GOLDSTRAW P, CHANSKY K, CROWLEY J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer[J]. Journal of thoracic oncology, 2016, 11(1): 39-51.
[11] Travis W D, Brambilla E, Nicholson A G, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification[J]. J Thorac Oncol. 2015,10(9): 1243-1260.
[12] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
[13] Song Y, Hu C, Xie Z, et al. Circulating tumor DNA clearance predicts prognosis across treatment regimen in a large real-world longitudinally monitored advanced non-small cell lung cancer cohort[J]. Transl Lung Cancer Res. 2020,9(2):269-279.
[14] 范夷平,杜名,于夫尧,等.肺癌驱动基因、检测方法及靶向治疗研究进展[J].现代肿瘤医学,2020,28(02):330-334.
FAN Y P, DU P, YU F X, et al. Advances in research on lung cancer driving genes, detection, and targeted therapy[J].MODERN ONCOLOGY, 2020,28(02):330-334.